

11

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

09/913555
SAC

REC'D 18 JUN 2001
 WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

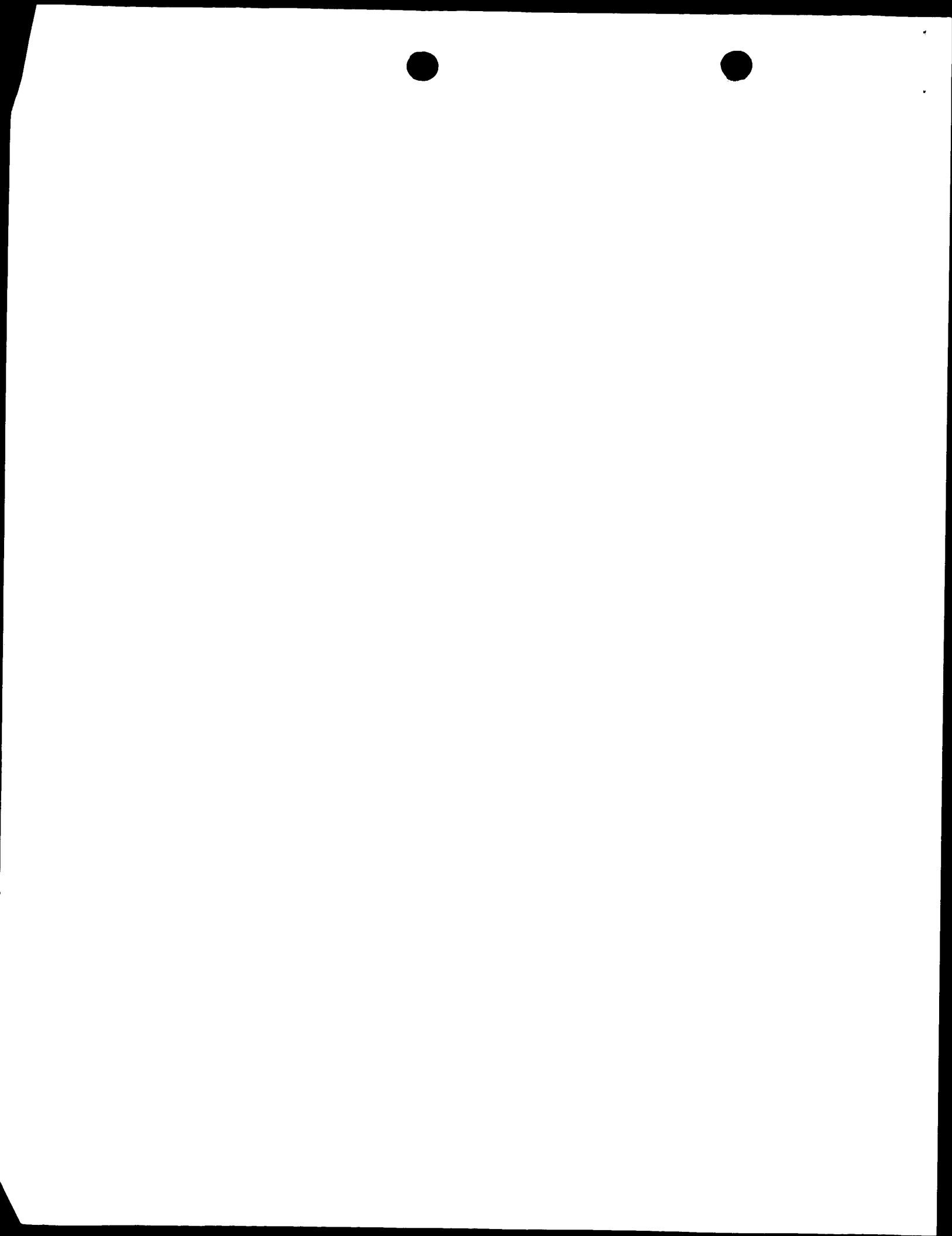
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Je - 15 521 WO	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00444	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/02/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 20/02/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61L27/18		
Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG		

<ol style="list-style-type: none"> 1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. <input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT). Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter. 	
<ol style="list-style-type: none"> 3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung 	

Datum der Einreichung des Antrags 26/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 15.06.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Heck, G Tel. Nr. +31 70 340 3288





**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00444

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-16 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-12 mit Telefax vom 16/05/2000

Zeichnungen, Blätter:

1/2,2/2 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

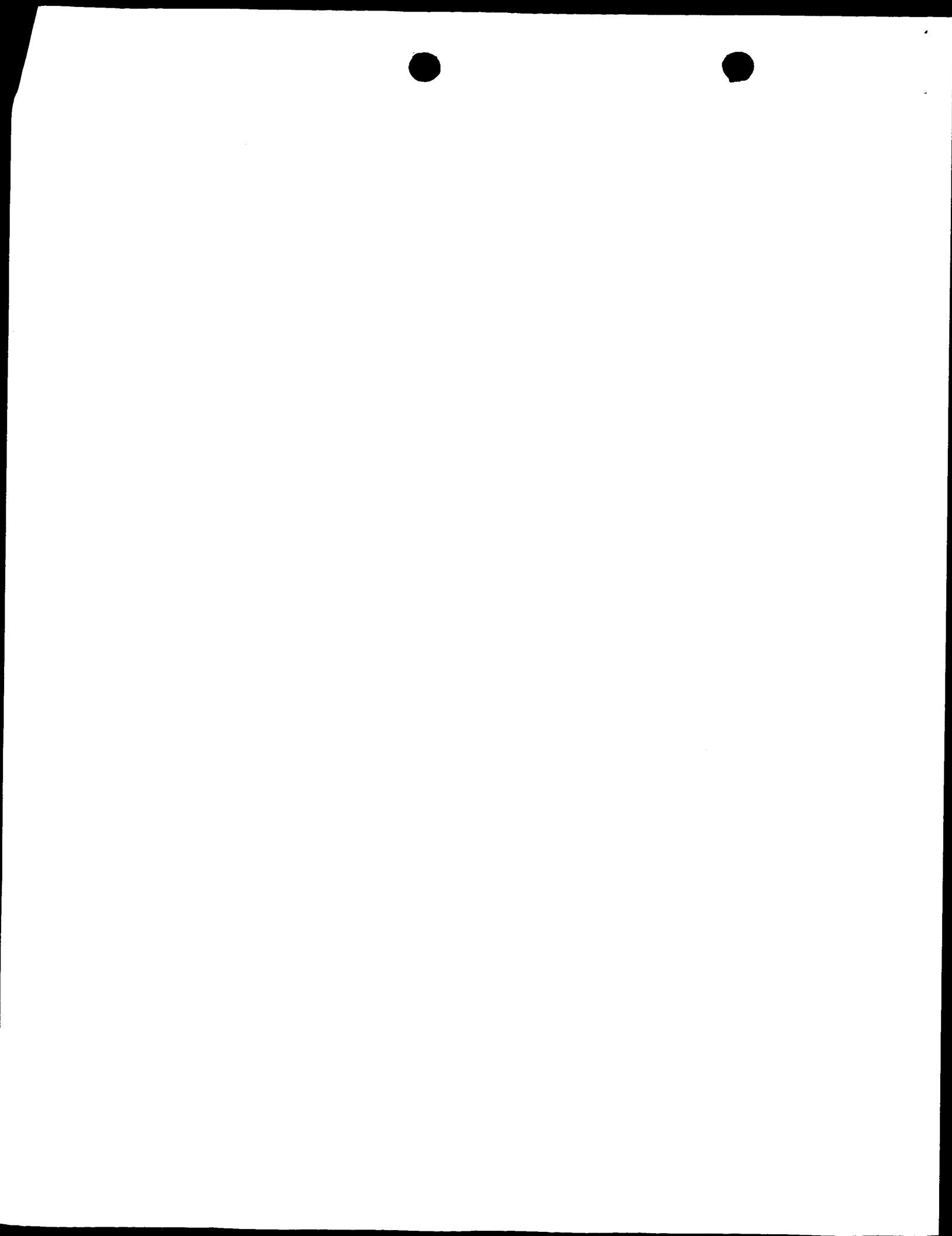
Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00444

Beschreibung, Seiten:
 Ansprüche, Nr.: 13
 Zeichnungen, Blatt:

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-12
	Nein: Ansprüche
Erforderliche Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-12
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-12
	Nein: Ansprüche

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt



Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden, im internationalen Recherchenbericht zitierten Dokumente (D1-D3) verwiesen:

- D1: EP 0 544 097 A
- D2: EP 0 275 961 A
- D3: US 4 938 763 A (in der Anmeldung erwähnt)

Die Dokumente D1 (vgl. Ansprüche 1, 28-30 und 35) und D2 (vgl. Ansprüche 1-5) offenbaren Oligomer-Polymer-Zusammensetzungen aus biologisch abbaubaren Estern von Hydroxycarbonsäuren, die biologisch aktive Wirkstoffe enthalten und sich vom Gegenstand der vorliegenden Anmeldung dadurch unterscheiden, daß sie nicht injizierbar sind.

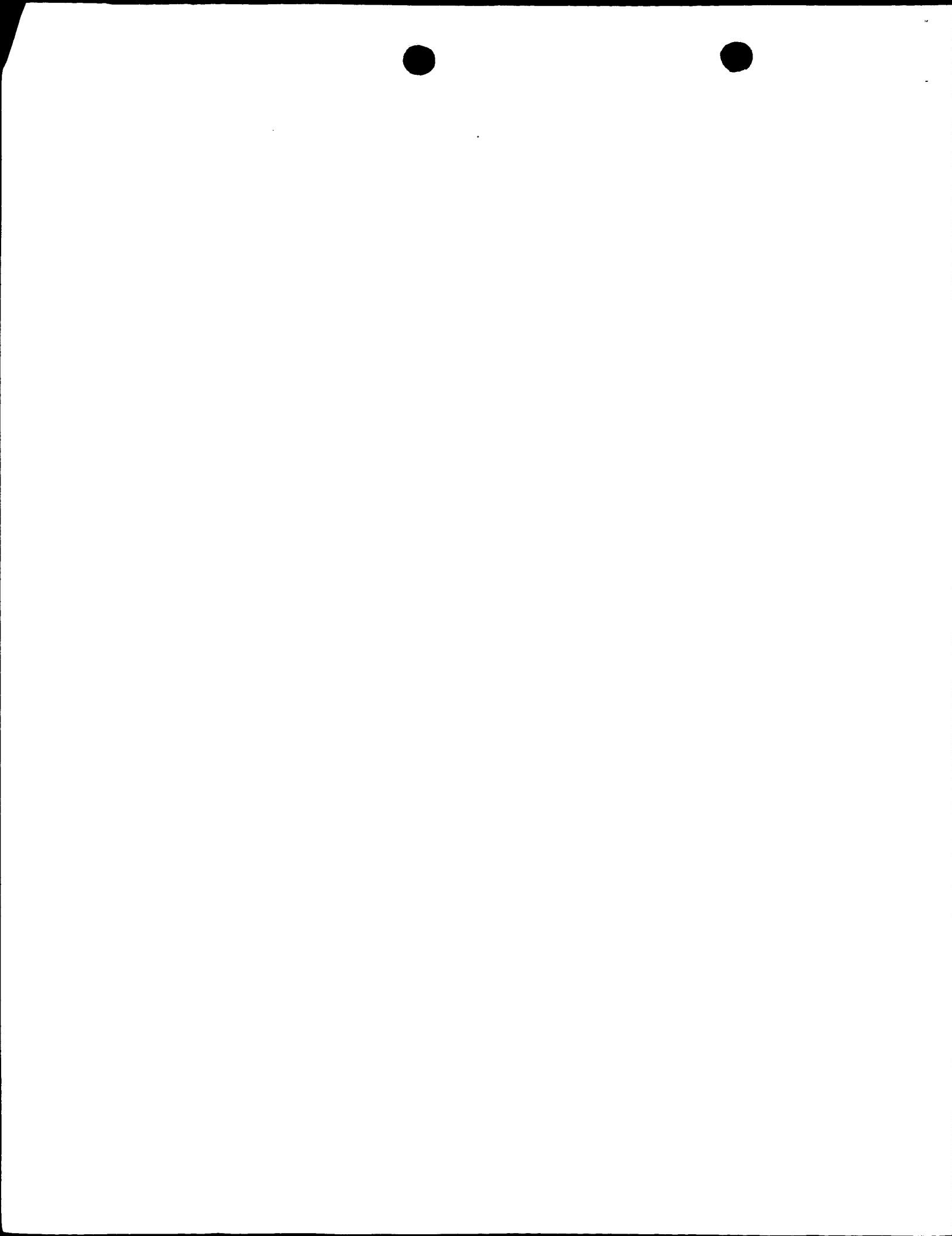
Dokument D3 beschreibt (vgl. Ansprüche 1, 3, 5, 15-17) eine injizierbare, wirkstoffhaltige Zusammensetzung aus biodegradierbaren Hydroxycarbonsäureestern, welche im Gegensatz zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ein Lösungsmittel enthält.

Daher wird der Gegenstand der Ansprüche 1-12 als neu gegenüber D1-D3 gemäss Artikel 33(2) PCT angesehen.

Dokument D3, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart (vgl. Ansprüche 1, 3, 5, 15-17) eine biodegradierbare, wirkstoffhaltige Copolymerlösung, welche im Körper ein festes Implantat bildet.

Der Gegenstand des Anspruchs 8 unterscheidet sich von D3 dadurch, daß die Zusammensetzung aus flüssigen Oligomeren und festen Polymeren in einem bestimmten Verhältnis besteht und ansonsten kein Lösungsmittel enthält.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, eine lösungsmittelfreie injizierbare Oligomer-Polymermischung bereitzustellen.

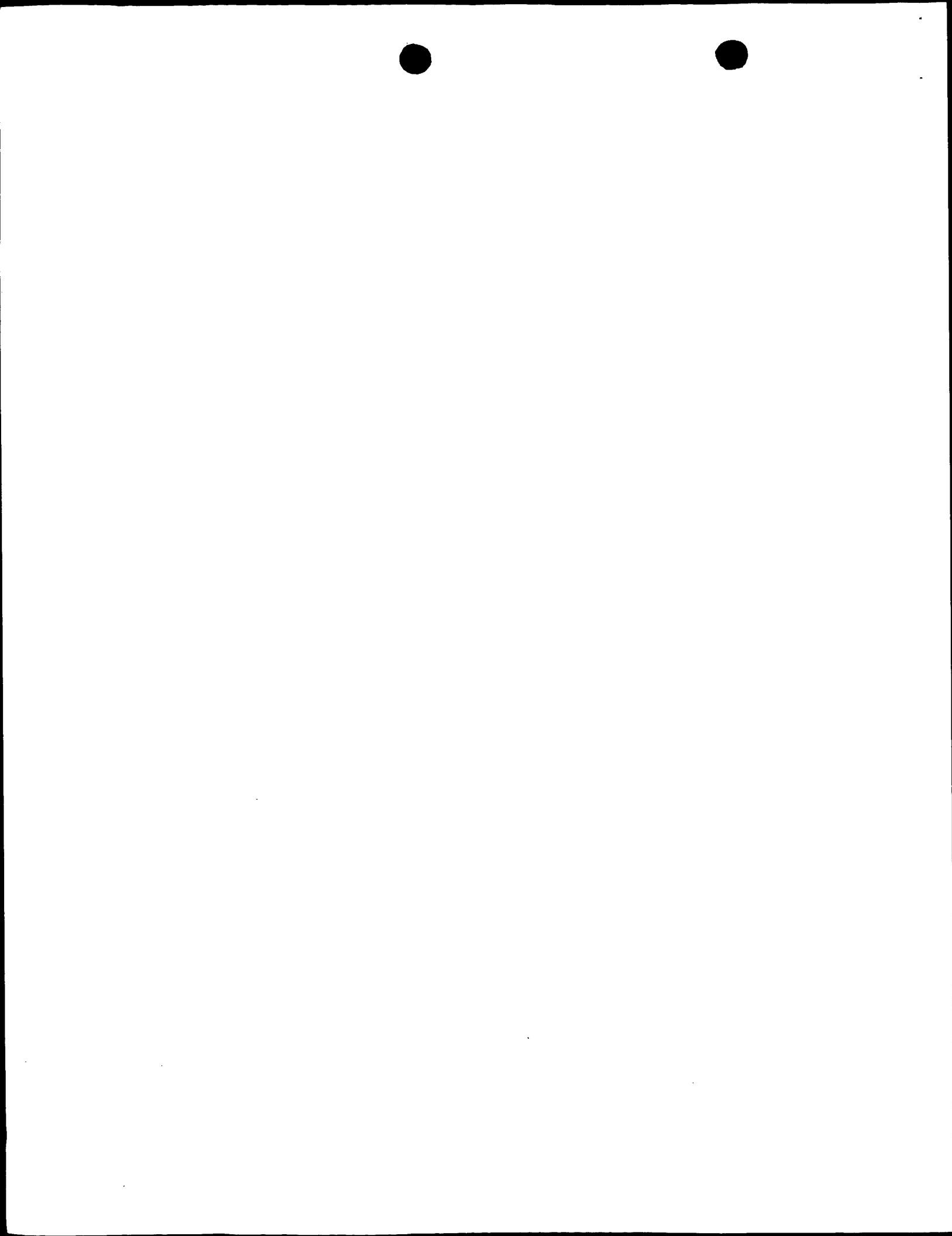


Der Gegenstand der Ansprüche 1-12 wird als erfinderisch angesehen, da sich im Stand der Technik kein Hinweis auf die Verwendung von flüssigen Oligomeren für injizierbare wirkstoffhaltige Implantate findet. Diese Oligomeren werden auch nicht als üblicherweise verwendetes Lösungsmittel im Gebiet der injizierbaren Implantate angesehen, so daß der Ersatz eines üblichen organischen Lösungsmittels durch flüssige Oligomere nicht offensichtlich ist.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT wurden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1 und D2 offenbare einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.



09/09/1855
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

9

Applicant's or agent's file reference Je - 15 521 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/DE00/00444	International filing date (day/month/year) 11 February 2000 (11.02.00)	Priority date (day/month/year) 20 February 1999 (20.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61L 27/18		
Applicant JENAPHARM GMBH & CO. KG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.
<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>5</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II <input type="checkbox"/> Priority
III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26 July 2000 (26.07.00)	Date of completion of this report 15 June 2001 (15.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

02 MAR 14 AM 7:07

DOCUMENT PROCESSING
BRANCH

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- the international application as originally filed
 the description:

pages _____ 1-16 _____, as originally filed
 pages _____ , filed with the demand
 pages _____ , filed with the letter of _____

- the claims:

pages _____ , as originally filed
 pages _____ . as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____ , filed with the demand
 pages _____ 1-12 _____, filed with the letter of 16 May 2000 (16.05.2000)

- the drawings:

pages _____ 1/2, 2/2 _____, as originally filed
 pages _____ , filed with the demand
 pages _____ , filed with the letter of _____

- the sequence listing part of the description:

pages _____ , as originally filed
 pages _____ , filed with the demand
 pages _____ , filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- contained in the international application in written form.
 filed together with the international application in computer readable form.
 furnished subsequently to this Authority in written form.
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

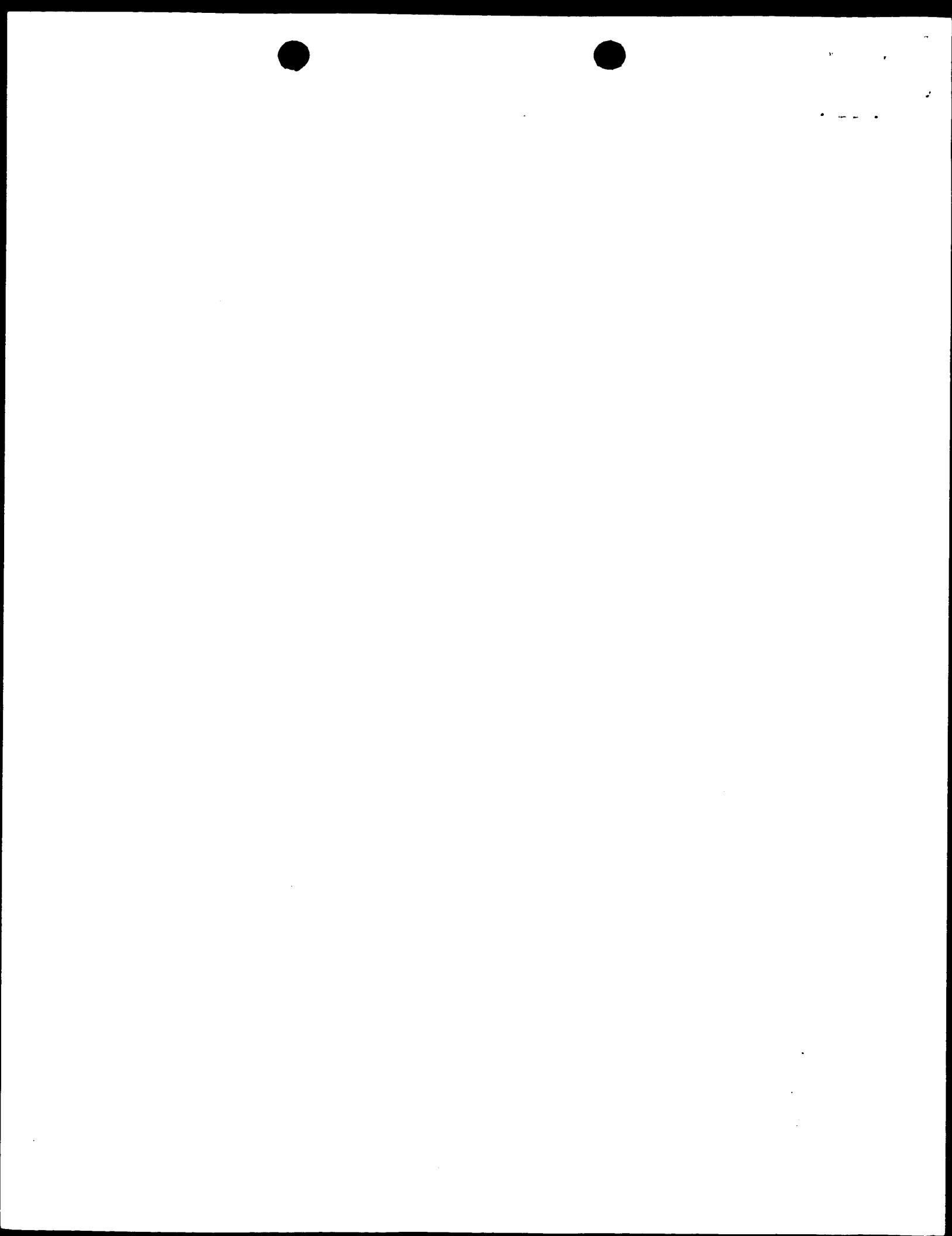
4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages _____
 the claims, Nos. _____ 13 _____
 the drawings, sheets/fig _____

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 00/00444

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

This report makes reference to the following international search report citations (D1-D3) :

D1: EP-A-0 544 097

D2: EP-A-0 275 961

D3: US-A-4 938 763 (mentioned in the application).

D1 (Claims 1, 28-30 and 35) and D2 (Claims 1-5) disclose oligomer-polymer compositions of biologically degradable esters of hydroxycarboxylic acids containing biologically active substances, said compositions differing from the subject matter of the present application in that they are not injectable.

D3 describes (Claims 1, 3, 5 and 15-17) an injectable, active substance-containing composition of biodegradable hydroxycarboxylic acid esters which, unlike the subject matter of the present application, contains a solvent.

Consequently, the subject matter of Claims 1-12 is considered novel over D1-D3 (PCT Article 33(2)).

D3, which is considered the closest prior art, discloses (Claims 1, 3, 5 and 15-17) a biodegradable, active-

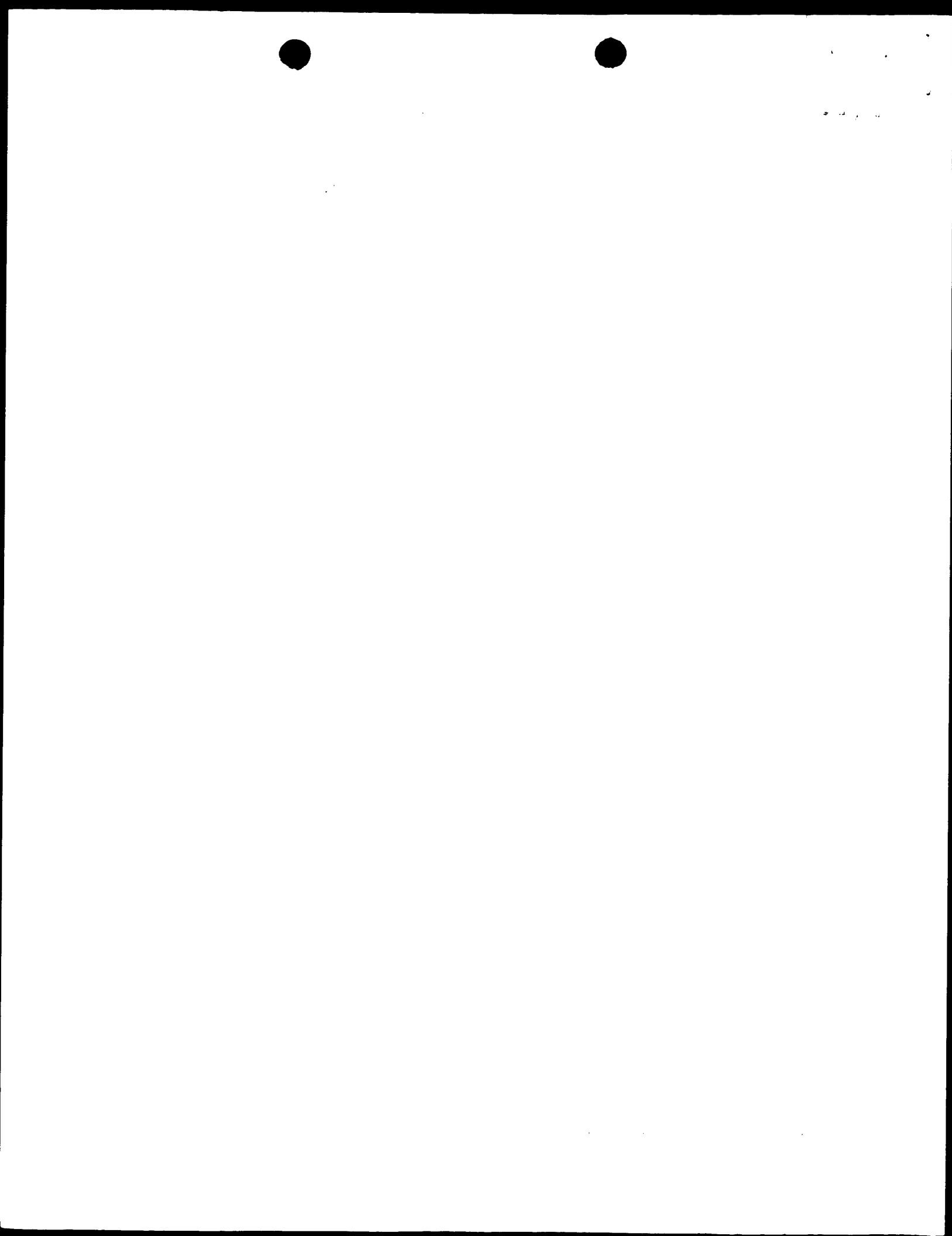


INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/DE 00/00444

substance-containing copolymer solution that forms a solid implant within the body. The subject matter of Claim 8 differs from D3 in that the composition contains a particular proportion of liquid oligomers and solid polymers and no additional solvent.

The present invention can therefore be considered to address the problem of providing a solvent-free injectable oligomer-polymer mixture.

The subject matter of Claims 1-12 is considered inventive because the prior art does not contain any indication of the use of liquid oligomers for injectable active-substance-containing implants. Nor are these oligomers regarded as conventional solvents in the field of injectable implants, and therefore the replacement of a standard organic solvent by liquid oligomers is not obvious.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 00/00444

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite documents D1 and D2 and does not indicate the relevant prior art disclosed therein.

RECEIVED
MAR 21 2002
OIEE/JCWS

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESES**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Je - 15 521 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 00/ 00444	Internationales Anmelddatum (Tag/Monat/Jahr) 11/02/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 20/02/1999
Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
 - in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

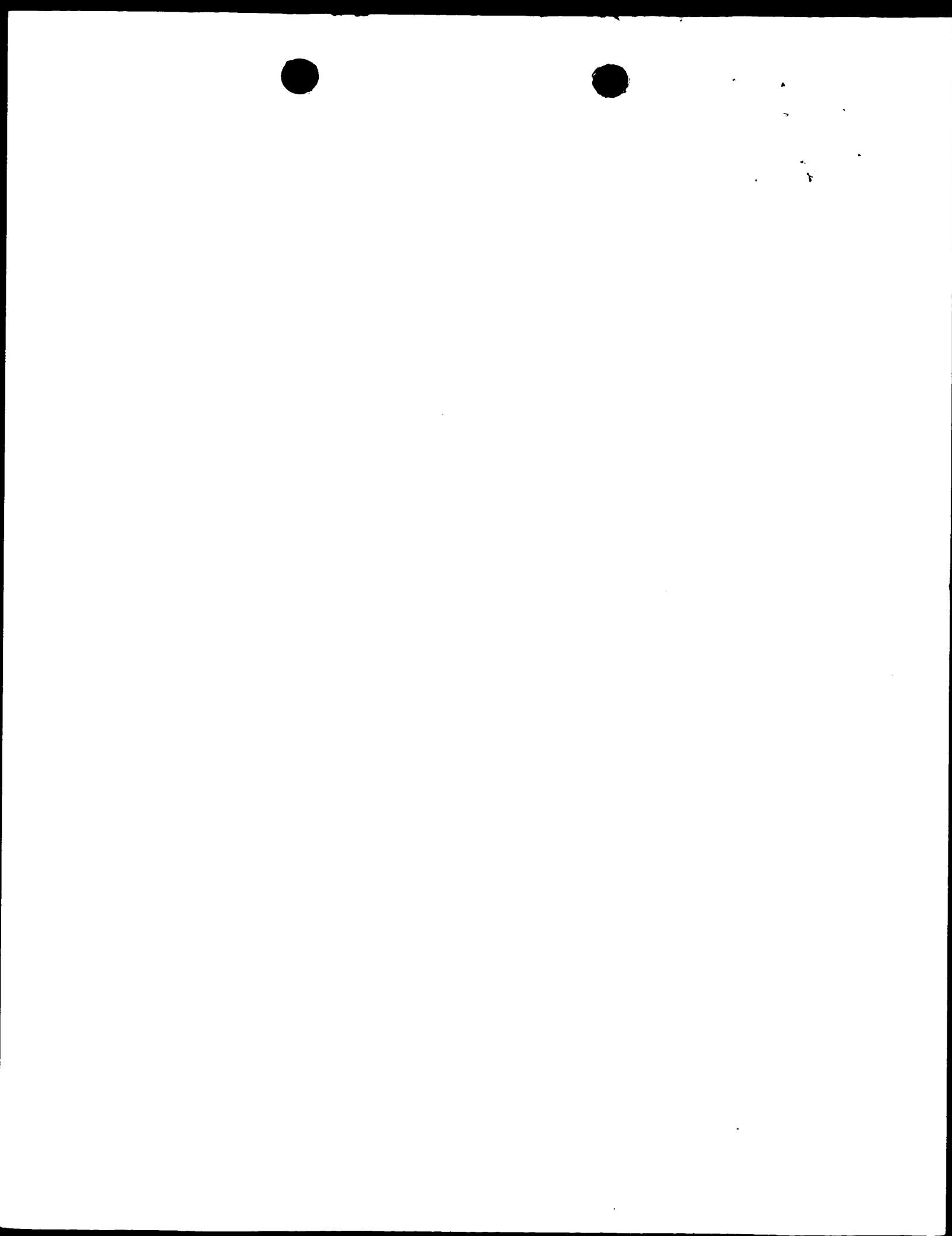
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

 keine der Abb.



WEITERE ANGABEN

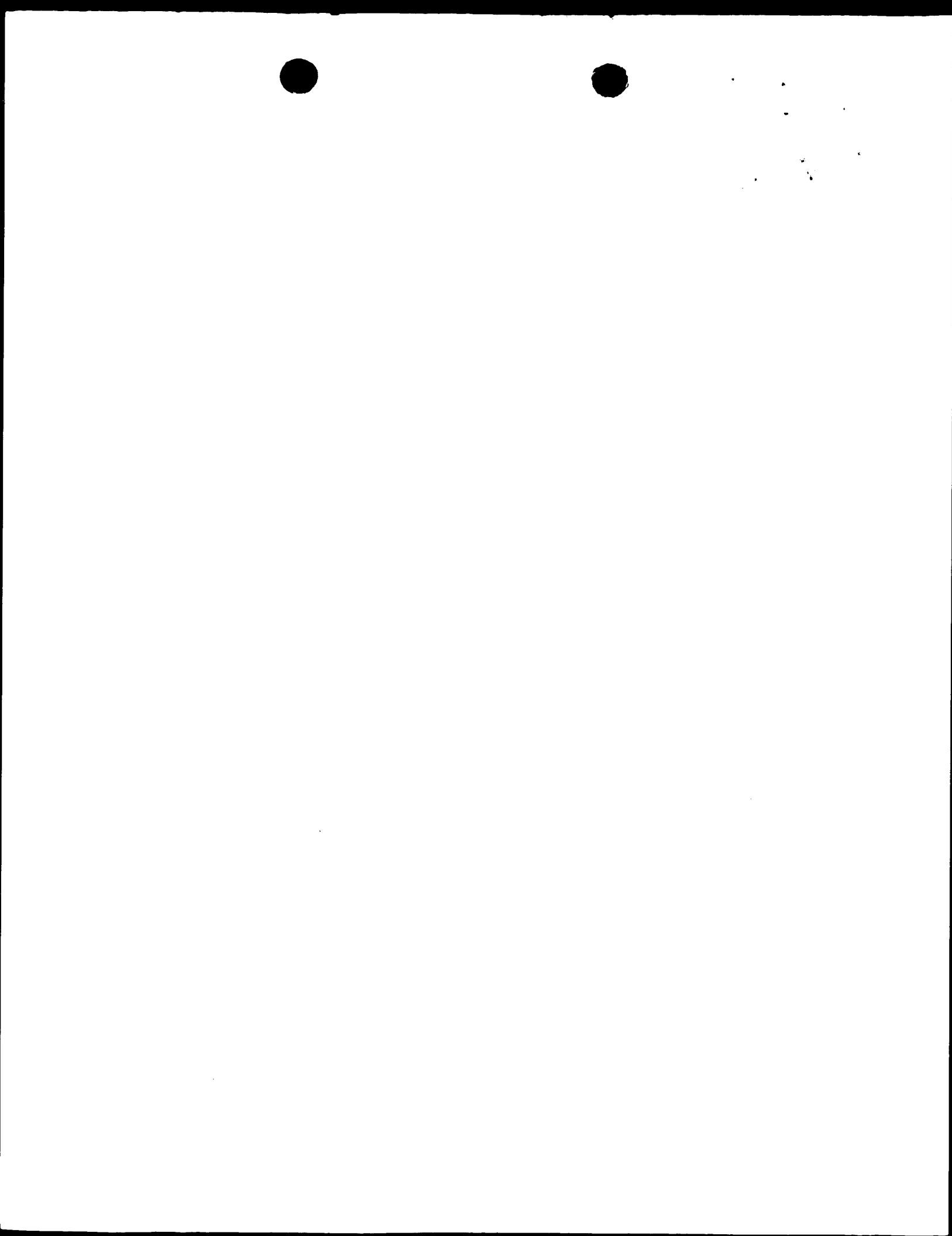
PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl der Anspruch 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C.20231
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 18 September 2000 (18.09.00)	
International application No. PCT/DE00/00444	Applicant's or agent's file reference Je - 15 521 WO
International filing date (day/month/year) 11 February 2000 (11.02.00)	Priority date (day/month/year) 20 February 1999 (20.02.99)
Applicant VÖLKEL, Christoph et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

26 July 2000 (26.07.00)

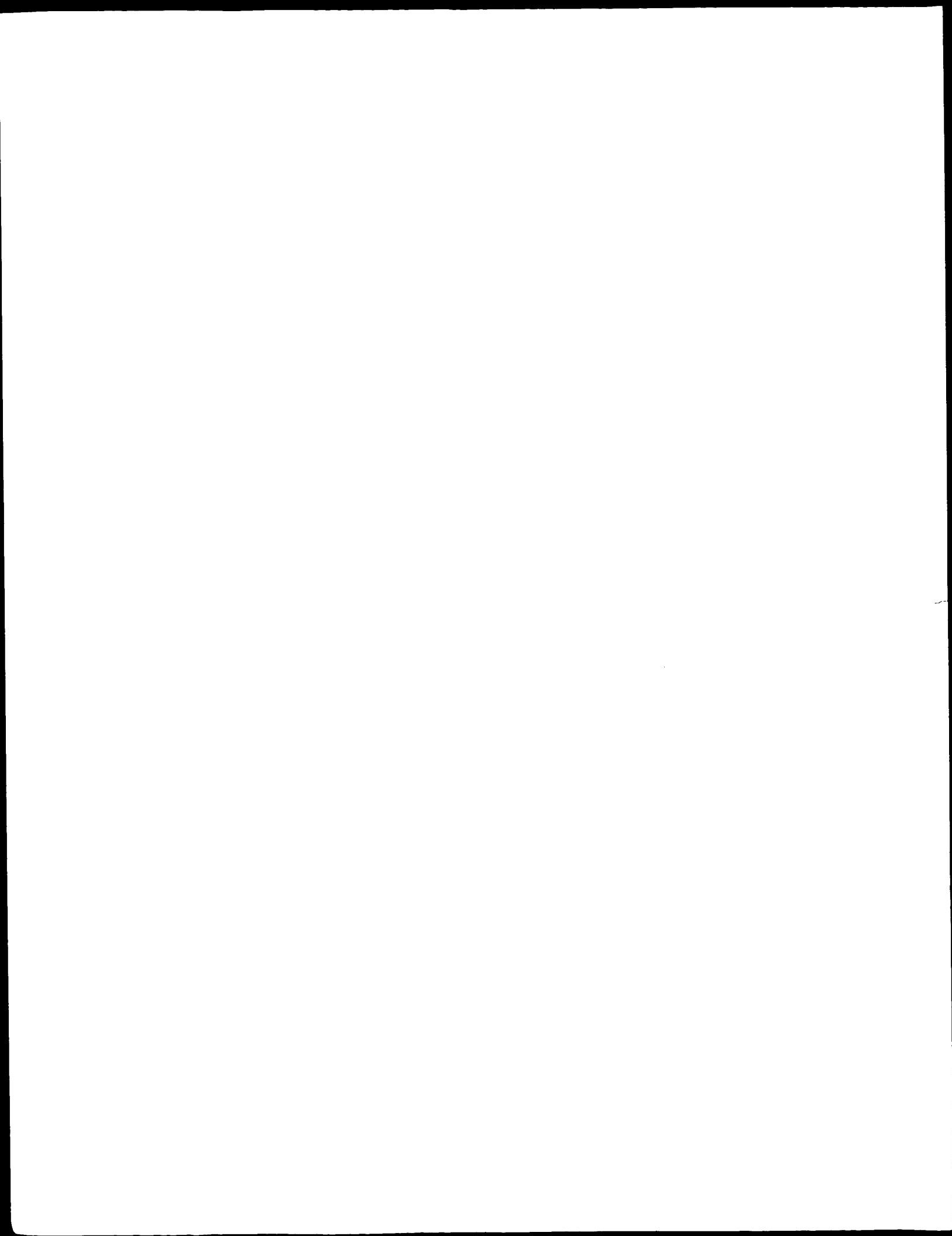
in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer H. Zhou
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38



PENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 19 February 2001 (19.02.01)
Applicant's or agent's file reference Je - 15 521 WO
International application No. PCT/DE00/00444

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

JENAPHARM GMBH & CO. KG
Otto-Schott-Strasse 15
07745 Jena
ALLEMAGNE

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
11 February 2000 (11.02.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

the applicant the inventor the agent the common representative

Name and Address

WABLAT, Wolfgang
Postdamer Chaussee 48
D-14129 Berlin
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

030-804-8940

Facsimile No.

030-804-02206

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

the person the name the address the nationality the residence

Name and Address

JENAPHARM GMBH & CO. KG
Otto-Schott-Strasse 15
07745 Jena
Germany
(common representative)

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

+49 3641 645

Facsimile No.

+49 3641 646085

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

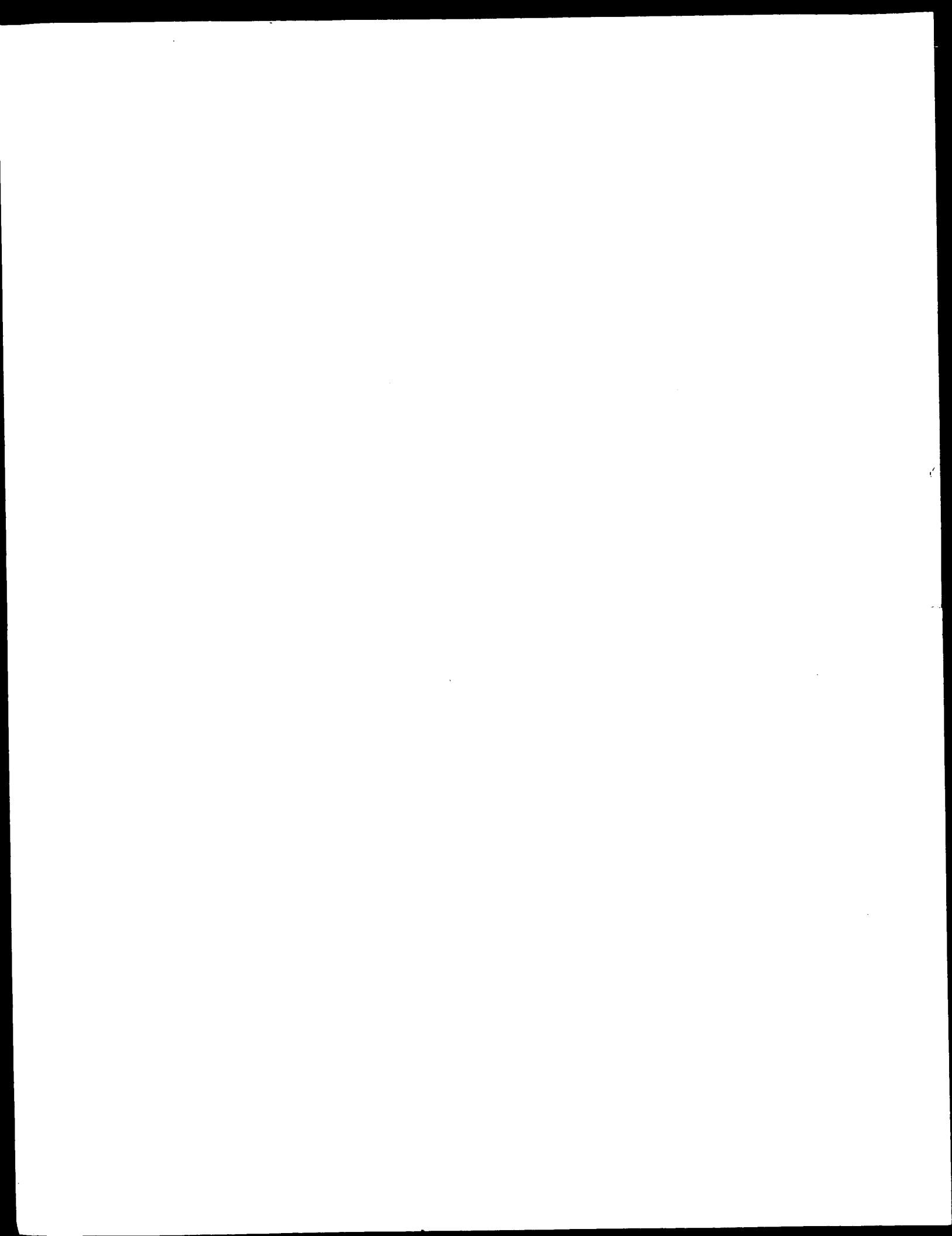
A common representative has been appointed. All future correspondence should be sent to the address indicated in the addressee box above.

4. A copy of this notification has been sent to:

the receiving Office
 the International Searching Authority
 the International Preliminary Examining Authority

the designated Offices concerned
 the elected Offices concerned
 other: WABLAT, Wolfgang

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Diana Nissen Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

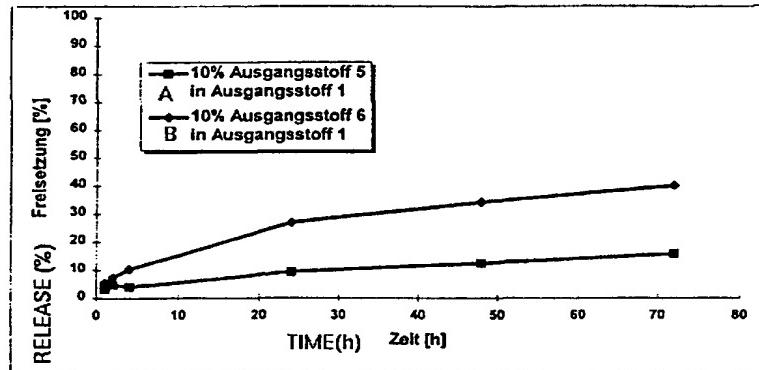


PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61L 27/18, 27/50, 27/54	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/48643 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/00444		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Februar 2000 (11.02.00)		
(30) Prioritätsdaten: 199 08 753.9 20. Februar 1999 (20.02.99) DE		
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE).		
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VÖLKEL, Christoph [DE/DE]; Bibliotheksweg 3, D-07743 Jena (DE). PFEIFFER, Manuela [DE/DE]; Mittelstrasse 14, D-07745 Jena (DE). FRICKE, Sabine [DE/DE]; An der Riese 1b, D-00749 Jena (DE). VOGT, Sebastian [DE/DE]; Ziegenhainer Strasse 67, D-07749 Jena (DE). BORMANN, Ernst-Joachim [DE/DE]; Theobald-Renner-Strasse 44, D-07747 Jena (DE). SCHNABELRAUCH, Matthias [DE/DE]; Ibrahimstrasse 3, D-07745 Jena (DE). BEER, Birgitt [DE/DE]; Dorfstrasse 89, D-07751 Zöllnitz (DE).		Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.
(74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Postdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).		

(54) Title: BIODEGRADABLE, INJECTABLE OLIGOMER-POLYMER COMPOSITION

(54) Bezeichnung: BIOABBAUBARE, INJIZIERBARE OLIGOMER-POLYMER-ZUSAMMENSETZUNG



A...10 % STARTING MATERIAL 5 IN STARTING MATERIAL 1
B...10 % STARTING MATERIAL 6 IN STARTING MATERIAL 1

(57) Abstract

Disclosed is a biodegradable, injectable oligomer-polymer composition consisting of a combination of at least two biodegradable auxiliaries and at least one biologically active substance. The inventive oligomer-polymer composition coagulates when it is injected into the body of a mammal and forms an implant. The biologically active substance is released from said implant. The release rate can be adjusted by choosing the oligomer-polymer composition.

(57) Zusammenfassung

Beschrieben wird eine bioabbaubare, injizierbare Oligomer-Polymer-Zusammensetzung, bestehend aus einer Kombination von mindestens zwei biologisch abbaubaren Hilfsstoffen und mindestens einem biologisch aktiven Wirkstoff. Die erfindungsgemäße Oligomer-Polymer-Zusammensetzung koaguliert beim Injizieren in einen Körper eines Säugers und bildet ein Implantat aus. Aus diesem Implantat wird der biologisch aktive Wirkstoff freigesetzt, wobei die Freisetzungsraten durch die Wahl der Oligomer-Polymer-Zusammensetzung einstellbar ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

**Bioabbaubare, injizierbare
Oligomer-Polymer-Zusammensetzung**

5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine bioabbaubare, injizierbare Oligomer-Polymer-Zusammensetzung bestehend aus einer Kombination von mindestens zwei biologisch abbaubaren Hilfsstoffen und mindestens einem biologisch aktiven Wirkstoff.

10

Implantate zur Applikation biologisch aktiver Stoffe können durch Verpressen unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Diese Implantate besitzen den Nachteil, daß sie sich nicht den räumlichen Gegebenheiten des Applikationsortes anzupassen vermögen und dort Druck- bzw. Schmerzgefühl nach Applikation hervorrufen.

20 Eine bekannte Lösung zur Herstellung injizierbarer Implantate besteht ferner in der Verwendung von Mikrokapseln. Die gebräuchlichsten Herstellungsverfahren für Mikrokapseln bzw. Mikrosphären sind die sogenannte „Solvent Evaporation Technique“ die „Spray Drying Technique“ oder die „Double Emulsion Technique“. Diese Verfahren erfordern organische Lösemittel oder Lösemittelgemische wie
25 beispielsweise Dichlormethan, Trichlormethan oder Dichlormethan/Methanol, die für den lebenden Organismus toxisch oder zumindest physiologisch bedenklich sind. Ein gemeinsamer Nachteil dieser Verfahren ist daher der Restlösemittelgehalt. Die „Spray Drying Method“ ist darüber hinaus mit einem relativ hohen apparativen Aufwand verbunden.

30 Es besteht weiterhin die Möglichkeit, aus einer Lösung oder Suspension mit biologisch aktivem Stoff nach parentaler Applikation ein in situ Implantat zu erzeugen.
35

Die *in situ* Bildung eines Implantats kann auf unterschiedliche Weise induziert werden.

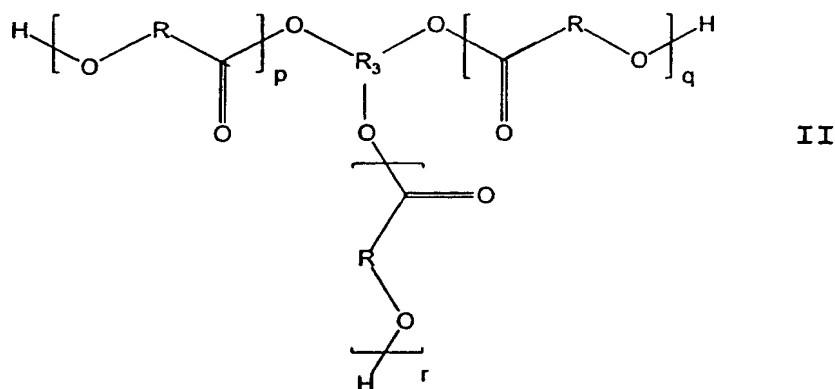
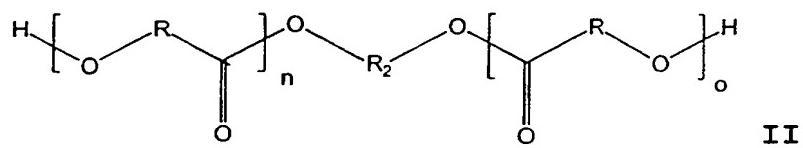
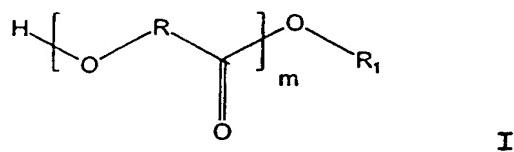
In der US-PS 4,938,763 wird die biologisch aktive Substanz 5 in einer Lösung des bioabbaubaren Polymers, z. B. einem Polylactid, gelöst oder dispergiert und diese Lösung oder Dispersion injiziert. Nach dem Injizieren bildet sich bei Kontakt mit der Körperflüssigkeit ein festes Implantat, bestehend aus dem gefällten oder koagulierten 10 bioabbaubaren Polymer und der biologisch aktiven Substanz aus. Das Lösungsmittel wandert dabei aus dem Implantat heraus und verteilt sich im Organismus. Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, daß die verwendeten Lösungsmittel, wie z. B. N-Methyl-2-pyrrolidon, physiologisch 15 wirksam und daher nicht oder nur in geringem Umfang parenteral applizierbar sind.

In der genannten und weiteren Patentschriften (US-PS 5,278,201; US-PS 5,278,202) werden ferner als *in situ* Implantatmaterialien flüssige Acrylat-terminierte Prepolymere 20 vorgeschlagen, die beispielsweise durch Umsetzung von Poly(D,L-lactid-co-ε-caprolacton) mit reaktiven Acrylsäurederivaten hergestellt werden können. Die Injektion des flüssigen Prepolymers erfolgt im Gemisch mit der 25 biologisch aktiven Substanz und einem geeigneten Initiator (z. B. Dibenzoylperoxid), der die Aushärtung des Prepolymers und damit die Implantatbildung im Körper auslöst. Die Nachteile dieser Methode liegen in einem erheblich höheren Synthese- und Reinigungsauwand zur Bereitstellung 30 der biologisch abbaubaren Polymere und in der parenteralen Verabreichung eines physiologisch nicht unbedenklichen Radikalbildners als Initiator. Außerdem existieren bisher keine Erfahrungen zur Bioverträglichkeit der genannten Acrylat-terminierten Prepolymere und zur 35 Biodegradation der aus diesen Substanzen gebildeten Implantate.

- In der US-PS 5,702,717 werden Block-Copolymere aus Polyethylenglykol und Polylactid bzw. Polycaprolacton beschrieben, die in wäßriger Lösung bei Raumtemperatur als injizierbare Flüssigkeit vorliegen und bei Körpertemperatur ein Gel bilden, das den biologisch aktiven Stoff enthält. Ein Nachteil dieser Variante besteht darin, daß die Temperatur für den Sol-Gel-Übergang von einer Vielzahl unterschiedlicher Parameter abhängig ist, wie z. B. von der Zusammensetzung und dem Polymerisationsgrad der einzelnen Blöcke im Block-Copolymer, dem Molekulargewicht des Block-Copolymers sowie der Polymerkonzentration in der wäßrigen Lösung.
- Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Oligomer-Polymer-Zusammensetzung als injizierbares Implantat zur Verfügung zu stellen, welches die Nachteile des Standes der Technik überwindet.
- Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine Oligomer-Polymer-Zusammensetzung bestehend aus einer Kombination von mindestens zwei biologisch abbaubaren Hilfsstoffen und mindestens einem biologisch aktiven Wirkstoff zur Verfügung gestellt wird.
- Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß die biologisch abbaubaren Hilfsstoffe Polymerisationsprodukte von gleichen oder unterschiedlichen Hydroxycarbonsäuren sind.
- Besonders bevorzugt ist es, daß die Hydroxycarbonsäuren Milchsäure oder Glycolsäure sind.
- Erfindungsgemäß bevorzugt ist ferner, daß jeweils mindestens einer der biologisch abbaubaren Hilfsstoffe ein flüssiges niedermolekulares Oligomer und der andere ein festes höhermolekulares Polymer ist.

Weiterhin ist erfindungsgemäß bevorzugt, daß das flüssige niedermolekulare Oligomer eine Verbindung der allgemeinen Formel I, II oder III

5



ist, worin

R für die Variablen m, n, o, p, q und r jeweils gleich oder unterschiedlich ist und für $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ oder deren Homologe mit jeweils bis zu 5 weiteren C-Atomen steht,

10

R₁ für -CH₂-COOY, -CH(CH₃)-COOY, -CH₂-CH₂-COOY,
-CH₂-CH₂-CH₂-COOY, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOY,
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOY, -CH₂-CH(CH₃)-Y, -(cyclo-C₆H₁₁)
oder -CH₂-C₆H₅- steht,

R₂ für -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ,
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- , -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- ,
-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- ,
10 -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- ,
-CH₂-CH(-Y)-CH₂- , cyclohexan-1,2-diyl, cyclohexan-1,3-
diyl oder cyclohexan-1,4-diyl steht,

R₃ für (-CH₂)₂CH-, (-CH₂)₃C-CH₃ oder (-CH₂)₃C-CH₂-CH₃ steht,
15 wobei Y = -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇ oder -C₄H₉ ist und

m, n, o, p, q und r unabhängig voneinander eine ganze
Zahl von 2 bis 18 bedeuten.

20 Besonders bevorzugt ist es dabei, daß R -CH(CH₃)-, R₁
-CH(CH₃)-COOY, mit Y = -C₂H₅, m, n, o, p, q oder r eine
ganze Zahl von 2 bis 4 bedeutet.

25 Bei der Herstellung der Implantate werden daher vorzugs-
weise Poly(hydroxyester) wie beispielsweise Poly-(L-
lactid)e, Poly-(D,L-lactid)e, Polyglycolide, Poly-(capro-
lacton)e, Poly-(dioxanon)e, Poly-(hydroxybutter-säure)n,
Poly-(hydroxyvaleriansäure)n, Poly-(glycosalicylat)e und
30 Copolymeren dieser Verbindungen eingesetzt. Besonders be-
vorzugt sind Poly-(hydroxyester), die durch Ringöffnungs-
polymerisation von Lactonen in Gegenwart eines biokompa-
tiblen Startmoleküls hergestellt werden. Bevorzugte Lac-
tone für die Durchführung der Ringöffnungspolymerisation
35 sind beispielsweise L-Lactid, D,L-Lactid, Glycolid, p-
Dioxanon und e-Caprolacton. Geeignete biokompatible

Startmoleküle sind vorzugsweise aliphatische oder cyclo-aliphatische Verbindungen, die eine oder mehrere freie Hydroxylgruppen enthalten. Besonders geeignete Startmoleküle sind beispielsweise L-Milchsäure-alkylester, Cholesterol, Propan-1,2-diol, Triethylenglykol, Glycerol oder Pentaerythrit.

Es ist ferner erfindungsgemäß bevorzugt, daß das Verhältnis zwischen den festen höhermolekularen Polymeren und den flüssigen niedermolekularen Oligomeren 1:100 bis 1:1, insbesondere bevorzugt 1:10 bis 1:2 beträgt.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß der biologisch aktive Wirkstoff aus der Gruppe der Hormone, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Zytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel und Neuropharmaka ausgewählt ist.

Dabei ist es erfindungsgemäß bevorzugt, daß der biologisch aktive Wirkstoff in der Hilfsstoffkombination in gelöster oder suspendierter Form vorliegt.

Erfindungsgemäß liegt die pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines injizierbaren Mittels vor, welche nach Injektion unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit ein Kogulat bildet.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein injizierbares Implantat, erhältlich durch Injektion einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung in einen Körper.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung eines injizierbaren Implantats, dadurch gekennzeichnet, daß man eine erfindungsgemäße

pharmazeutische Zusammensetzung in einen Körper eines Säugers injiziert.

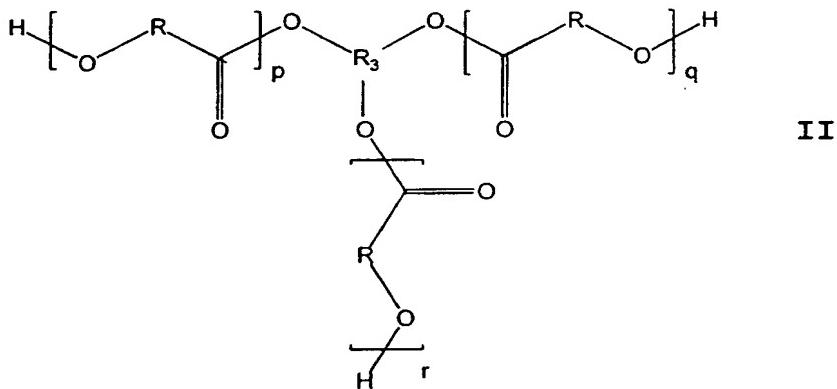
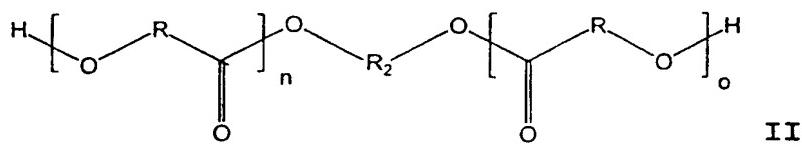
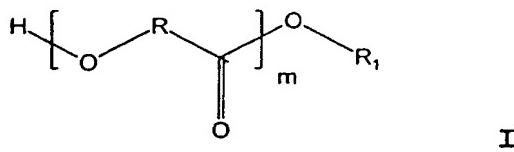
Mit anderen Worten gesagt, wird die Aufgabe erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß ein in situ Implantat, herstellbar durch Plazieren einer sterilen, injizierbaren Zusammensetzung aus einem bioabbaubaren Polymer, einem bioabbaubaren Oligomer und dem biologisch aktiven Stoff im Organismus, und Koagulation desselben unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit, zur Verfügung gestellt wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit biologisch abbaubare Zusammensetzungen oligomerer und polymerer Ester von Hydroxycarbonsäuren, die durch geeignete Wahl der oligomeren und polymeren Komponenten als homogene Lösungen einstellbarer Viskosität oder niedrigschmelzende Festkörper ohne die Verwendung weiterer Lösungsmittel oder Weichmacher herstellbar sind. Die genannten Oligomer-Polymer-Zusammensetzungen sind in der Lage nach Injektion in den menschlichen oder tierischen Organismus unter dem Einfluß von Körperflüssigkeit in situ Koagulate auszubilden. Die auf diese Weise gebildeten in situ Implantate können zur Applikation biologisch aktiver Stoffe im Organismus verwendet werden.

Bei einer Untersuchung einer großen Zahl von biokompatiblen Lösemitteln bzw. Komplexbildern wurde überraschenderweise gefunden, daß Oligomere verschiedener Hydroxycarbonsäuren mit definierten Strukturen in einem weiten Konzentrationsbereich in der Lage sind, bioabbaubare Polymere, insbesondere solche der Gruppe der Poly(hydroxyester) und deren Copolymeren zu lösen bzw. in lösliche Komplexe zu überführen. Diese Lösungen bzw. löslichen Komplexe können in steriler Form parenteral appliziert werden und bilden unter dem Einfluß von Körperflüssigkeit in situ Koagulate aus.

Bevorzugt sind ferner Implantate, bei denen das bioabbaubare Oligomer eine Verbindung der allgemeinen Formel I, II oder III

5



ist, worin

R für die Variablen m, n, o ,p, q und r jeweils gleich oder unterschiedlich ist und für $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ oder deren Homologe mit jeweils bis zu 5 weiteren C-Atomen steht,

10

R₁ für -CH₂-COOY, -CH(CH₃)-COOY, -CH₂-CH₂-COOY,
-CH₂-CH₂-CH₂-COOY, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOY,
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOY, -CH₂-CH(CH₃)-Y, -(cyclo-C₆H₁₁)
5 oder -CH₂-C₆H₅- steht,

R₂ für -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ,
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- , -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- ,
-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- ,
10 -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- ,
-CH₂-CH(-Y)-CH₂- , cyclohexan-1,2-diyl, cyclohexan-1,3-
diyl oder cyclohexan-1,4-diyl steht,

R₃ für (-CH₂)₂CH-, (-CH₂)₃C-CH₃ oder (-CH₂)₃C-CH₂-CH₃ steht,
15 wobei Y =-H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇ oder -C₄H₉ ist und

m, n, o, p, q und r unabhängig voneinander eine ganze
Zahl von 2 bis 18 bedeuten.

20 Besonders bevorzugt ist es dabei, daß R -CH(CH₃)-, R₁
-CH(CH₃)-COOY, mit Y = -C₂H₅, m, n, o, p, q oder r eine
ganze Zahl von 2 bis 4 bedeutet.

25 Bevorzugte Implantate weisen ein Verhältnis von bioabbau-
barem Polymer zu Oligomer zwischen 1:100 und 1:1, insbe-
sondere bevorzugt zwischen 1:6 und 1:2 auf.

30 Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten somit
nur die oben genannten biokompatiblen, bioabbaubaren Po-
lymere und Oligomere und kommen ohne zusätzliche Lösungs-
mittel oder Katalysatoren zur Anwendung.

35 Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können biologisch
aktive Stoffe enthalten. Bei bevorzugten Implantaten ent-
hält das Koagulat mindestens einen biologisch aktiven

Stoff, beispielsweise aus der Gruppe der Hormone, Immunmodulatoren, Immunsupressiva, Antibiotika, Zytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel, Antiinflammatoria, Analgetika, Lokalanaesthetika und/oder
5 Neuropharmaka.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind soweit fließbar, daß sie weitgehend schmerzfrei injiziert werden können. Sie sind herkömmlichen Sterilisationsverfahren
10 zugänglich.

Nach der Plazierung der erfindungsgemäßen, die biologisch aktive Substanz enthaltenden Zusammensetzungen im Organismus bildet sich unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit ein Koagulat. Einhergehend mit dem biologischen Abbau dieses Koagulats, der zwischen Wochen und Monaten bis Jahren in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Zusammensetzung betragen kann, wird die biologisch aktive Substanz freigesetzt.
20

Es ist daher bevorzugt, daß man die Freisetzung der biologisch aktiven Substanz durch die Bestandteile der sterilen, spritzbaren Zusammensetzung und deren Verhältnissen zueinander in der Lösung steuert. Auf diese Weise ist
25 es möglich, die Freisetzungsgeschwindigkeit den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Wirkstoffe im Organismus anzupassen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Implantats, welches erfindungsgemäß dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine sterile, spritzbare Zusammensetzung aus einem biologisch abbaubaren Polymer und einem flüssigen bioabbaubaren Oligomer im Organismus plaziert, und denselben unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit koaguliert.
35

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert.

5 Darstellung bioabbaubarer flüssiger Oligomere (Beispiel 1 und 2)

Beispiel 1

L-(-)-Milchsäureethylester-oligo-D,L-lactid
(Ausgangsstoff 1)

10 Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 15,0 g
(104 mmol) D,L-Lactid, 12,294 g (104 mmol) L-(-)-
Milchsäureethylester sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-
ethylhexanoat bei 140 °C vier Stunden lang unter Rühren
erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur
15 wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenechlorid ge-
löst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Pro-
dukt scheidet sich als viskoses Öl ab. Man trennt die
spezifisch leichtere Heptanphase ab, die im Produkt ver-
bliebenen Lösemittelreste werden unter verminderter Druck
20 entfernt. Anschließend wird das Produkt im Vakuum bis zur
Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält ein viskoses
farbloses Öl.

Ausbeute: 16,02g

M_n(VPO): 354 g/mol

25

Beispiel 2

L-(-)-Milchsäureethylester-oligo-L-lactid
(Ausgangsstoff 2)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 15,0 g
30 (104 mmol) L-Lactid, 12,294 g (104 mmol) L-(-)-
Milchsäureethylester sowie 2 Tropfen Zinn (II)-2-
ethylhexanoat, bei 140 °C vier Stunden lang unter Rühren
erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur
wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenechlorid ge-
löst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Pro-
dukt scheidet sich als viskoses Öl ab. Man trennt die

spezifisch leichtere Heptanphase ab, die im Produkt verbliebenen Lösemittelreste werden unter verminderter Druck entfernt. Anschließend wird das Produkt im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält ein viskoses
5 farbloses Öl.

Ausbeute: 19,22 g
 M_n (VPO): 362 g/mol

Darstellung bioabbaubarer Polymere (Beispiele 3 bis 9)

10

Beispiel 3

(Ausgangsstoff 3)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,532 g (4,5 mmol) L-(-)-

15

Milchsäureethylester sowie 2 Tropfen Zinn (II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst.

Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt

20

fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels Unter verminderter Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige

25

Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

Ausbeute: 12,450 g

M_n (GPC, RI): 4346 g/mol

30

Beispiel 4

(Ausgangsstoff 4)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g

(90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,205 g (1,73 mmol) L-(-)-

Milchsäureethylester sowie 2 Tropfen Zinn (II)-2-

35

ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird

das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst.
Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt
fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt
man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt
5 wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen
des Lösungsmittels unter verminderterem Druck, werden noch
verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige
Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasarti-
gen transparenten Feststoff.

10 Ausbeute: 9,580 g
 M_n (GPC, RI): 7790 g/mol

Beispiel 5

(Ausgangsstoff 5)

15 Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g
(90,2 mmol) D,L-Lactid, 1,835 g (4,5 mmol) Cholesterol
sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über
Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze
auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Me-
20 thylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml
Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus.
Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptan-
phase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid auf-
genommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermin-
derterem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrück-
25 stände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt.
Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

Ausbeute: 13,905 g

M_n (GPC, RI): 4116 g/mol

30

Beispiel 6

(Ausgangsstoff 6)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g
(90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,918 g (2,25 mmol) Cholesterol
35 sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über
Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze

auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

10 Ausbeute: 13,528 g
 M_n (GPC, RI): 8682 g/mol

Beispiel 7

(Ausgangsstoff 7)

15 Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,343 g (4,5 mmol) Propan-1,2-diol sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 20 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

Ausbeute: 12,130 g
 M_n (GPC, RI): 3794 g/mol

30

Beispiel 8

(Ausgangsstoff 8)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,171 g (2,25 mmol) Propan-1,2-diol sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der

Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere

5 Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter verminderter Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

10 Ausbeute: 12,680 g

M_n (GPC, RI): 7784 g/mol

Beispiel 9

(Ausgangsstoff 9)

15 Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,201 g (1,5 mmol) 1,1,1-Tris(hydroxymethyl)propan sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird
20 das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen
25 des Lösungsmittels unter verminderter Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

Ausbeute: 12,12 g

30 M_n (GPC, RI): 11053 g/mol

Polymer-Oligomer-Zusammensetzungen

Beispiel 10

35 Ein Gemisch aus 100 mg Poly-D,L-lactid (Beispiel 5, JP 37) und 900 mg Oligoester (Beispiel 1, JP 43) werden 5

min lang bei 140 °C gerührt. Es entsteht eine viskose transparente Flüssigkeit. Beim Eintropfen dieser Polymer-Oligoester-Zusammensetzung in Wasser bildet sich ein formstables Koagulat aus.

5

Freisetzung von biologisch aktiven Stoffen

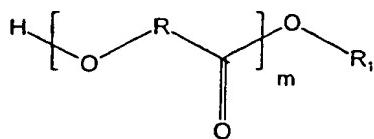
Beispiel 11

10 Die viskose transparente Lösung eines Gemisches (nach Beispiel 10) aus 100 mg Poly-D,L-lactid (Ausgangsstoff 5 oder 6) und 900 mg Oligomer (Ausgangsstoff 1) wird mit 6 mg Cytochrom C versetzt, welches suspendiert in dem Gemisch vorliegt. Die Suspension wird in eine Membran eingespritzt, die sich in einem Becherglas befindet, das 15 500 ml isotonische NaCl-Lösung enthält. Das Akzeptormedium wird gerührt und die Freisetzung von Cytochrom C aus dem in situ gebildeten Koagulat nach definierten Zeitintervallen ermittelt. Das Freisetzungsprofil ist in Fig. 1 20 wiedergegeben.

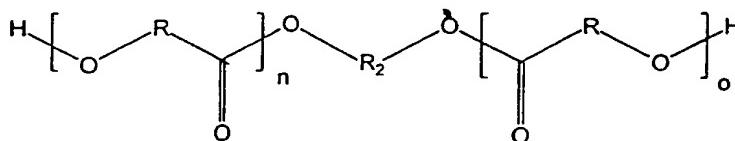
Die viskose transparente Lösung eines Gemisches (nach Beispiel 10) aus 100 mg Poly-D,L-lactid (Ausgangsstoff 6) und 900 mg Oligomer (Ausgangsstoff 1) wird mit 6 mg 25 Testosteron bzw. Testosteronundecanoat versetzt, welches suspendiert in dem Gemisch vorliegt. Die Suspension wird in eine Membran eingespritzt, die sich in einem Becherglas befindet, das 500 ml isotonische NaCl-Lösung enthält. Das Akzeptormedium wird gerührt und die Freisetzung 30 von Testosteron bzw. Testosteronundecanoat C aus dem in situ gebildeten Koagulat nach definierten Zeitintervallen ermittelt. Das Freisetzungsprofil ist in Fig. 2 wiedergegeben.

Patentansprüche

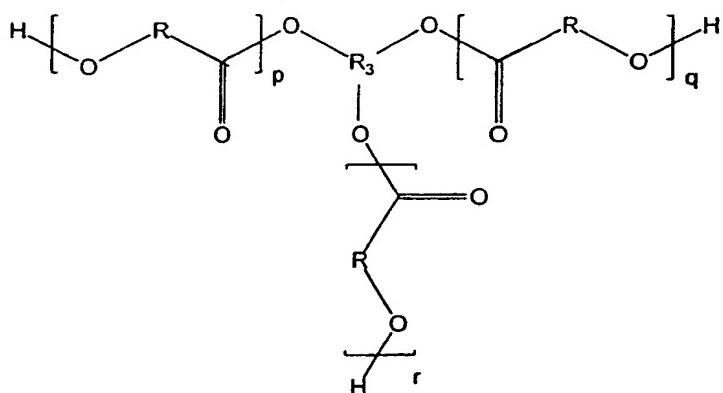
1. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung bestehend aus einer
5 Kombination von mindestens zwei biologisch abbaubaren Hilfsstoffen und mindestens einem biologisch aktiven Wirkstoff.
2. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 1,
10 dadurch gekennzeichnet, daß die biologisch abbaubaren Hilfsstoffe Polymerisationsprodukte von gleichen oder unterschiedlichen Hydroxycarbonsäuren sind.
- 3.. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 2,
15 dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxycarbonsäuren Milchsäure oder Glycolsäure sind.
4. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
20 jeweils mindestens einer der biologisch abbaubaren Hilfsstoffe ein flüssiges niedermolekulares Oligomer und der andere ein festes höhermolekulares Polymer ist.
- 25 5. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das flüssige niedermolekulare Oligomer eine Verbindung der allgemeinen Formel I, II oder III



I



II



II

ist, worin

R für die Variablen m, n, o, p, q und r jeweils
 5 gleich oder unterschiedlich ist und für -CH₂-,
 -CH(CH₃)-, -(CH₂)₅-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂- oder deren Homologe mit je-
 weils bis zu 5 weiteren C-Atomen steht,

10 R₁ für -CH₂-COOY, -CH(CH₃)-COOY, -CH₂-CH₂-COOY,
 -CH₂-CH₂-CH₂-COOY, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOY,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOY, -CH₂-CH(CH₃)-Y,
 -(cyclo-C₆H₁₁) oder -CH₂-C₆H₅- steht,

R₂ für -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ,
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- , -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- ,
-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- ,
5 -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- ,
-CH₂-CH(-Y)-CH₂- , cyclohexan-1,2-diyl, cyclohexan-
1,3-diyl oder cyclohexan-1,4-diyl steht,

10 R₃ für (-CH₂)₂CH-, (-CH₂)₃C-CH₃ oder (-CH₂)₃C-CH₂-CH₃
steht,

wobei Y = -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇ oder -C₄H₉ ist und

15 m, n, o, p, q und r unabhängig voneinander eine ganze
Zahl von 2 bis 18 bedeuten.

- 20 6. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet, daß R -CH(CH₃)-, R₁
-CH(CH₃)-COOY, mit Y = -C₂H₅, m, n, o, p, q oder r ei-
ne ganze Zahl von 2 bis 4 bedeuten.
- 25 7. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet, daß das flüssige niedermole-
kulare Oligomer aus der folgenden Gruppe oder aus de-
ren Mischungen ausgewählt ist, nämlich Po-
ly(hydroxyester) wie Poly-(L-lactid)e, Poly-(D,L-
lactid)e, Polyglycolide, Poly-(caprolacton)e, Poly-
(dioxanon)e, Poly-(hydroxybutter-säure)n, Poly-
(hydroxyvaleriansäure)n, Poly-(glycosalicylat)e und
30 Copolymere dieser Verbindungen, Poly-(hydroxyester),
die durch Ringöffnungspolymerisation von Lactonen in
Gegenwart eines biokompatiblen Startmoleküls her-
stellbar sind, nämlich L-Lactid, D,L-Lactid, Glyco-
lid, p-Dioxanon und e-Caprolacton, mit aliphatischen
35 oder cycloaliphatischen Verbindungen mit einer oder
mehreren freie Hydroxylgruppen wie L-Milchsäure-

alkylester, Cholesterol, Propan-1,2-diol, Triethylenglykol, Glycerol oder Pentaerythrit als biokompatible Startmoleküle.

5 8. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis zwischen den festen höhermolekularen Polymeren und den flüssigen niedermolekularen Oligomeren 1:100 bis 1:1, vorzugsweise 1:10 bis 1:2 beträgt.

10

9. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der biologisch aktive Wirkstoff aus der Gruppe der Hormone, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Zytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel und Neuropharmaka ausgewählt ist.

15

10. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der biologisch aktive Wirkstoff in der Hilfsstoffzusammensetzung in gelöster oder suspendierter Form vorliegt.

20

11. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß diese in Form eines injizierbaren Mittels vorliegt, welches nach Injektion unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit eine Koagulat bildet.

25

30 12. Injizierbares Implantat, erhältlich durch Injektion einer Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 in einen Körper.

30

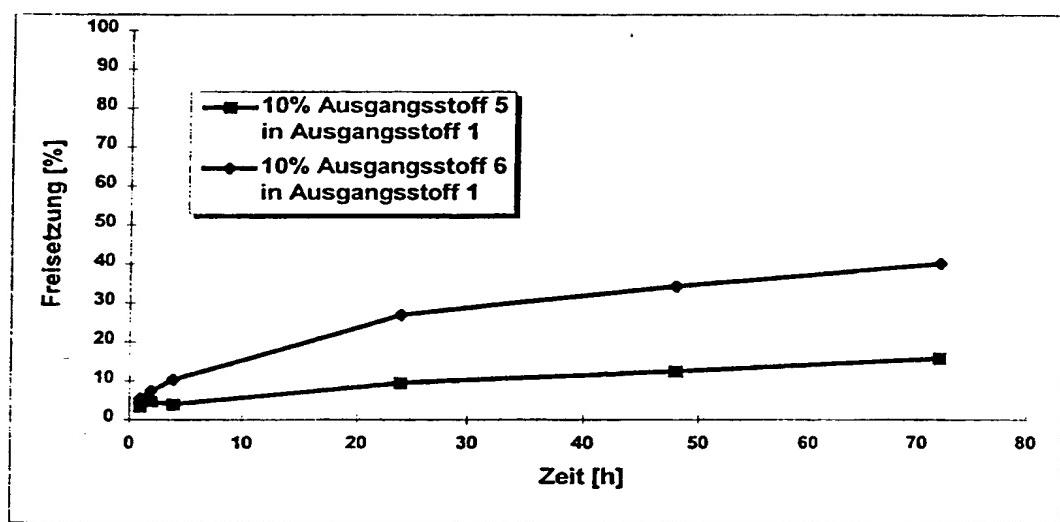
35 13. Verfahren zur Herstellung eines injizierbaren Implantats, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Oligomer-

Polymer-Zusammensetzung nach Anspruch 1 in einen Körper eines Säugers injiziert.



Fig. 1

5

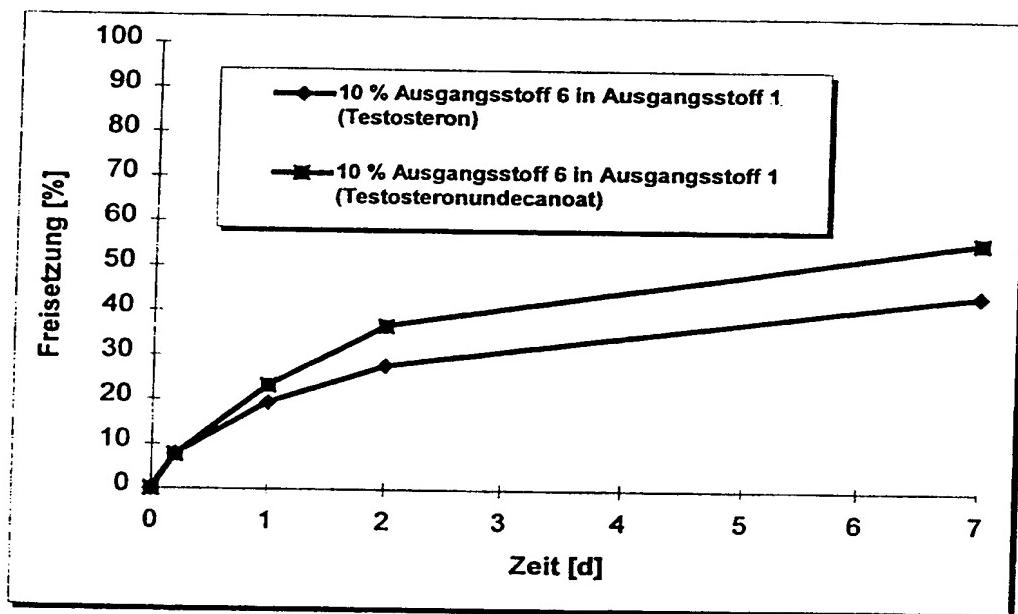


10



Fig. 2

5





INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00444

A. KLASSEFIZIERTUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L27/18 A61L27/50 A61L27/54

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBiete

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 7 A61K A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 544 097 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG; BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 2. Juni 1993 (1993-06-02) Ansprüche 1,28-30,35	1-10
X	EP 0 275 961 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG; BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27. Juli 1988 (1988-07-27) Ansprüche 1-5	1-10
A	US 4 938 763 A (COWSAR DONALD R ET AL) 3. Juli 1990 (1990-07-03) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,3,5,15-17	1-7,9-12

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipieller oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28. Juni 2000

10/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

INTERNATIONA
R RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00444

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 702 717 A (BAE YOU HAN ET AL) 30. Dezember 1997 (1997-12-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-5 _____	

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
<p>Fortsetzung von Feld I.1</p> <p>Obwohl der Anspruch 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.</p> <hr/> <p>Fortsetzung von Feld I.1</p> <p>Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Jonales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00444

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0544097	A	02-06-1993	DE 4235312 A JP 5194189 A US 5725881 A	29-04-1993 03-08-1993 10-03-1998
EP 0275961	A	27-07-1988	DE 3701625 A AT 106718 T AU 605824 B AU 1065388 A CA 1329767 A DE 3889933 D DK 23588 A FI 93425 B FI 880210 A IL 85144 A JP 1019025 A JP 2744240 B KR 9702615 B MX 10146 A NO 175352 B NZ 223228 A ZA 8800358 A	04-08-1988 15-06-1994 24-01-1991 28-07-1988 24-05-1994 14-07-1994 22-07-1988 30-12-1994 22-07-1988 30-06-1991 23-01-1989 28-04-1998 06-03-1997 01-09-1993 27-06-1994 21-12-1990 27-09-1989
US 4938763	A	03-07-1990	AT 151257 T AU 644581 B AU 4501789 A AU 5067793 A BR 8907686 A DE 68927956 D DE 68927956 T DK 57291 A EP 0436667 A EP 0773034 A HK 1005012 A IL 91850 A IL 107393 A JP 2992046 B JP 4503163 T KR 158669 B KR 158670 B NO 304413 B WO 9003768 A US 5739176 A US 5725491 A US 5632727 A US 5278201 A US 5733950 A US 5340849 A US 5278202 A US 5990194 A ZA 8907511 A	15-04-1997 16-12-1993 01-05-1990 17-02-1994 30-07-1991 15-05-1997 17-07-1997 03-06-1991 17-07-1991 14-05-1997 18-12-1998 30-03-1995 29-06-1995 20-12-1999 11-06-1992 15-12-1998 15-12-1998 14-12-1998 19-04-1990 14-04-1998 10-03-1998 27-05-1997 11-01-1994 31-03-1998 23-08-1994 11-01-1994 23-11-1999 26-06-1991
US 5702717	A	30-12-1997	AU 7520096 A EP 0863745 A JP 11513985 T WO 9715287 A	15-05-1997 16-09-1998 30-11-1999 01-05-1997